Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

UNTERSUCHUNGEN ZUM OXYDATIVEN HAEMOLYSEVERHALTEN DER ERYTHROCYTEN BEI ALKOHOLTOXISCHER FETTLEBER UND HYPERLIPOPROTEINÄMIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

DIETER MEYER
aus Saarbrücken

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität
in Marburg
Komm. Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

UNTERSUCHUNGEN ZUM OXYDATIVEN HAEMOLYSEVERHALTEN DER ERYTHROCYTEN BEI ALKOHOLTOXISCHER FETTLEBER UND HYPERLIPOPROTEINÄMIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

DIETER MEYER

aus Saarbrücken

Marburg 1979

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am: 2o. 4. 1979
Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Doz. Dr. med. K. M. Goebel
Koreferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I)	Einleitung Fragestellung der Arbeit	1
II)	Hauptteil	3
a)	Kasuistik Klinische und laborchemische Darstellung der beiden untersuchten Patientengruppen	
b)	Methode H_2O_2-Hämolyse-Test nach MENGEL et al.	12
c)	Ergebnisse Tabellen und graphische Darstellungen	16
d)	Diskussion	25
III)	Zusammenfassung und Schluß	3o
	Literaturverzeichnis	I

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0061

I. Einleitung

In den sog. Abstinenzkulturen des Islam, des Hinduismus und der protestantischen Puritaner ist jeglicher Alkoholgenuß aus religiösen Gründen verboten. Die BRD gehört ebenso wie Frankreich, Italien u.a.m. zu den sog. Permissivkulturen, in denen Alkoholkonsum nicht nur erlaubt ist, sondern auch Toleranz gegenüber gelegentlichen Exzessen geübt wird (1).
Die Grenze zwischen geachtetem Normaltrinker und verachteter Trunksucht verläuft dabei sehr unscharf.
Mit dem ständigen Anwachsen des Alkoholkonsums - gegenwärtig beträgt der Anteil behandlungsbedürftiger chronisch Alkoholabhängiger in der Bevölkerung der BRD etwa 1% (2) - stiegen auch die naturwissenschaftlichen und psychosozialen Probleme, vor die die Medizin in den letzten 10 Jahren in der Behandlung der Folgekrankheiten des chronischen Alkoholismus gestellt wurde.
Wilhelm Feuerlein vom Max-Planck-Institut in München taxierte die Heilungsquote bei Alkoholikern auf 65% (2), wobei die tatsächliche Erfolgsquote in der BRD noch weit niedriger liegen dürfte.
So kam es in den letzten Jahren zu einer ständigen Zunahme der behandlungsbedürftigen Folgekrankheiten des chronischen Alkoholismus.
Dies führte zu intensiven klinischen, sozialwissenschaftlichen, epidemiologischen und biochemischen Studien, die sich mit den Folgeschäden am ZNS, Pankreas, Gastro-Intestinaltrakt und dem Blut beschäftigten.
Im Jahre 1958 beschrieb ZIEVE ein Syndrom bestehend aus alkoholtoxischem Leberschaden, Hyperlipoprotein-

ämie, Ikterus und hämolytischer Anämie (9). Insbesondere das Problem des vorzeitigen Abbaus der roten Blutzellen und damit die Suche nach einem intra- bzw. extrazellulären Hämolysefaktor beschäftigte bisher verschiedene Untersucher (7). Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, daß Fettinfusionen bzw. cholesterinreiche Diät hämolysierend wirken (13). Andere Autoren stellten fest, daß ein Anstieg der Serumlipide zu einer Lipidvermehrung in der Erythrocytenmembran durch Aufnahme von Fettsäuren aus dem Plasma führt (22, 23, 24). Die Angleichung der Membranlipide an die Veränderung der Plasmalipide führt zu einer Zunahme einfach ungesättigter Fettsäuren und zu einer Verminderung der membrangebundenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) in der Erythrocytenmembran (19). In Korrelation mit den erniedrigten PUFA Membrankonzentrationen stellte GOEBEL und Mitarbeiter bei Patienten mit Zieve-Syndrom im akuten Hämolysestadium erniedrigte Serum- und Membrantocopherol-(Vitamin E) Werte fest (6). Erniedrigte Vitamin E/PUFA Quotienten in der Erythrocytenmembran bei Patienten mit Zieve-Syndrom stellen einen verminderten Antioxydationsschutz dar (6). Es stellt sich dabei die Frage, ob ein verminderter Antioxydationsschutz auch bei Patienten mit alkoholtoxischem Leberschaden und Hyperlipoproteinämie ohne Zeichen einer hämolytischen Anämie auftritt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung: Wie wirkt sich der erhöhte Serumfettspiegel bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber auf das in vivo und in vitro-Hämolyseverhalten der Erythrocyten aus und welche Funktion könnte in diesem Zusammenhang dem Tocopherol als oxydationsschützende Substanz der Lipide der Erythrocytenmembran zukommen ?

II. Hauptteil

a) Kasuistik

Gegenstand dieser Untersuchung waren 12 Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie (Gruppe A). Als Vergleichsgruppe B wählten wir 6 Patienten mit alkoholtoxischem Leberparenchymschaden aus, die nach Alkoholabstinenz inzwischen normale Blutfettwerte zeigten. Bei allen 18 Patienten war ein chronischer Alkoholabusus bekannt. Die Alkoholmenge und Expositionsdauer konnten jedoch anamnestisch nicht glaubwürdig festgestellt werden. Als Vergleichsgruppe C untersuchten wir 6 gesunde Probanden.

Im folgenden werden die wichtigen klinischen Daten der einzelnen Patienten kurz zusammenfassend dargestellt. Die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen finden sich in den Tabellen 1, 2, 3. Klinische und laborchemische Zeichen einer Hämolyse konnten zur Zeit der Untersuchung bei allen Patienten ausgeschlossen werden.

Patient P.S. (lfd. Nr. 1) ist 29 Jahre alt,
161 cm groß und wiegt 74 kg.
Beruf: Kfz-Mechaniker.
Seit längerer Zeit in ambulanter Behandlung wegen uncharakteristischer körperlicher Beschwerden und Nervosität.
Die Leberhöhe in der MCL war 11 cm und das Organ nicht druckschmerzhaft.
Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie

Patient O.H. (lfd. Nr. 2) ist 7o Jahre alt, von Beruf Kaufmann, 171 cm groß, 75 kg schwer.
In ambulanter Behandlung wegen häufig auftretender

Luftnot.
Leber 12 cm in MCL, stumpfrandig, mäßig konsistenzvermehrt.
Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie

Patient L.F. (lfd. Nr. 3) von Beruf Konstrukteur ist 55 Jahre alt, 179 cm groß und wiegt 83 kg.
Seit Jahren unspezifische somatische Beschwerden; zur Zeit der Untersuchung subjektives Wohlbefinden bei unauffälligem körperlichem Untersuchungsbefund.
Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie

Patient B.K. (lfd. Nr. 4) 39 Jahre, von Beruf Kraftfahrer, ist 176 cm groß und wiegt 7o,5 kg.
An Beschwerden werden Drehschwindel und Erbrechen angegeben.
Der palpatorische Leberbefund ergibt eine Konsistenzvermehrung bei einer Organhöhe von 13 cm in MCL.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie

Patient Th.R. (lfd. Nr. 5) ist von Beruf Dachdecker, 4o Jahre alt, 174 cm groß bei 75 kg Körpergewicht.

Er gibt an Beschwerden rechtsseitige Oberbauchschmerzen an, häufig Nachtschweiß.
Die Leberhöhe betrug 11 cm in MCL.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber bei Hyperlipoproteinämie

Patient K.G. (lfd. Nr. 6) 38 Jahre alt, 17o cm groß, 75 kg schwer. Beruf: Arbeiter.
Bei der Anamnese wird ein Völlgefühl im Oberbauch und Juckreiz angegeben.
Bei der körperlichen Befunderhebung fielen Teleangiektasien und eine palpatorische Leberhöhe von 13 cm in der MCL auf. Das Organ erschien konsistenzvermehrt und nicht druckschmerzhaft.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie

Patient J.S. (lfd. Nr. 7) ist 42 Jahre alt, Arbeiter von Beruf, 175 cm groß, 72,7 kg schwer.
Häufig Übelkeit mit Erbrechen werden als Beschwerden angegeben.
Der palpatorische Leberbefund ergab eine Konsistenzvermehrung bei einer Organhöhe von 13 cm MCL.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber bei Hyperlipoproteinämie

Patient A.L. (lfd. Nr. 8) 4o Jahre alt, von Beruf Monteur, ist 171 cm groß und wiegt 79 kg.
An Beschwerden werden Herzschmerzen und Schmerzen in den Beinen in Ruhe und bei Bewegung angegeben.
Es fanden sich keine sekundären Leberhautzeichen.
Leberbefund: 12 cm in MCL, nicht druckschmerzhaft.
Milz nicht tastbar.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber bei Hyperlipoproteinämie

Patient K.S. (lfd. Nr. 9) ist von Beruf Schweißer, 49 Jahre alt, 172 cm groß und wiegt 84 kg.

Körperliche Beschwerden: Zittern an Armen und Beinen.
Leberbefund: 13 cm in MCL, nicht druckschmerzhaft.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber bei Hyperlipoproteinämie.

Patient H.M. (lfd. Nr. 1o) ist von Beruf Landwirt, 63 Jahre alt, 167 cm groß und 85 kg schwer.
An spezifischen Beschwerden wurden starkes Schwitzen und Juckreiz der Waden angegeben.
Der körperliche Untersuchungsbefund ergab Teleangiektasien, ein Palmarerythem, Dupuytren'sche Kontraktur beidseits, Parotisschwellung beidseits und eine Leberhöhe von 13 cm in MCL.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie.

Patient Fr.B. (lfd. Nr. 11) ist Geschäftsführer einer Gaststätte, 59 Jahre alt. Er ist 157 cm groß und 74 kg schwer.
Der körperliche Befund ergab eine Leberhöhe von 12 cm in MCL bei derbem Organrand.
Unauffälliges körperliches Beschwerdebild.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber, Hyperlipoproteinämie.

Patient L.W. (lfd. Nr. 12) ist 47 Jahre alt, von Beruf Schlosser, 167 cm groß bei einem Körpergewicht von 82 kg.
Bei der Anamnese werden Schmerzen im rechten Oberbauch angegeben.

Palpatorischer Leberbefund: 11 cm in MCL, stumpfrandig bei mäßiger Konsistenzvermehrung.

Diagnose: Alkoholtoxische Fettleber bei Hyperlipoproteinämie.

Bei den folgenden 6 Patienten der Gruppe B wurden zur Zeit der Untersuchung laborchemisch normale Blutfettwerte festgestellt, es fanden sich keine Hämolysezeichen. Ein chronischer Alkoholabusus verbunden mit einem alkoholtoxischen Leberparenchymschaden konnte jedoch im Rahmen der jahrelangen ambulanten Betreuung in der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Marburg bei allen objektiviert werden.

Patient K.-H.B. (lfd. Nr. 13) ist 37 Jahre alt, Arbeiter von Beruf, 174 cm groß, 74,5 kg schwer. Der Patient, der wegen Schmerzen im Mittel- und Oberbauch, Wadenkrämpfen, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Nervosität, Tremor, Juckreiz, vermehrtem Schwitzen schon länger in ambulanter und zeitweilig stationärer Behandlung ist, gibt selbst einen Alkoholkonsum von 8 - 1o Flaschen Bier /die an.
Bei der Leberpalpation fand sich eine Organhöhe von 18 cm in der MCL bei leichter Druckschmerzhaftigkeit.

Diagnose: Äthanolinduzierter Leberparenchymschaden

Patient Th.P. (lfd. Nr. 14), 5o Jahre alt, 161 cm groß, 55,5 kg Körpergewicht, ist von Beruf Arbeiter. Er ist wegen Druckgefühl im Oberbauch und Appetitlosigkeit seit längerer Zeit in ambulanter Behandlung.
Leberbefund: 13 cm in MCL, derb, glatt, linksbetontes Organ.

Diagnose: Äthanolinduzierter Leberparenchymschaden

Patient H.J. (lfd. Nr. 15), 157 cm groß, 74 kg schwer, von Beruf Buchhalter.
Bei subjektiver Beschwerdefreiheit konnte folgender Leberbefund erhoben werden: 17 cm in MCL scharfrandig, konsistenzvermehrt bei glatter indolenter Oberfläche.

Diagnose: Äthanolinduzierter Leberparenchymschaden

Patient M.J. (lfd. Nr. 16), 35 Jahre alt, 175 cm groß und 8o kg schwer. Beruf: Maschinist.
Uncharakteristisches Beschwerdebild.
Bei der körperlichen Untersuchung fällt ein feinschlägiger Fingertremor auf.
Leberbefund: 19 cm in MCL, stumpfrandig, indolent.

Diagnose: Äthanolinduzierter Leberparenchymschaden

Patient K.St. (lfd. Nr. 17) 47 Jahre alt, 181 cm groß und 98 kg schwer, ist von Beruf Glasflechter.
Zum Zeitpunkt der Erhebung der Anamnese ist der Patient subjektiv beschwerdefrei.
Der Leberpalpationsbefund ergibt eine Organhöhe von 14 cm in der MCL bei stumpfem Rand.

Diagnose: Äthanolinduzierter Leberparenchymschaden

Patient Chr.C. (lfd. Nr. 18), Alter: 42 Jahre, Beruf: Arbeiter, Größe: 174 cm, Gewicht: 78 kg.
Beschwerdebild: Abgeschlagenheit, Brechreiz, Sodbrennen, Kopfschmerz.
Leberbefund: 15 cm in MCL, scharfrandig.
Diagnose: Äthanolinduzierter Leberparenchymschaden

Tab. 1: Blutbild der Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie (Gruppe A), der Patienten mit äthanolinduziertem Leberparenchymschaden mit normalen Blutfettwerten (Gruppe B) und der gesunden Vergleichsgruppe (Gruppe C). Mittelwerte und Standardabweichung.

	n	Gruppe A	n	Gruppe B	n	Gruppe C
Hämoglobin g /1oo ml	12	15,9 ± 1,7	6	15,6 ± 1,17	6	15,4 ± o,8
Erythrocyten x $1o^6$ /mm^3	12	4,86 ± o,63	6	4,76 ± o,66	6	5,8 ± o,6
Leukocyten x $1o^3$ /mm^3	12	6,48 ± 1,16	6	7,75 ± 1,35	6	7,6 ± 1,2
Thrombocyten x $1o^3$ /mm^3	11	181 ± 33	5	2o2 ± 51	-	176 ± 4,2
Hämatokrit	12	45,1 ± 3,7	6	45,8 ± 3,22	-	44,2 ± 4,2

Tab. 2: Serumfettwerte der Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie (Gruppe A), der Patienten mit äthanolinduziertem Leberparenchymschaden mit normalen Blutfettwerten (Gruppe B) und der gesunden Vergleichsgruppe (Gruppe C). Mittelwerte und Standardabweichung.

	n	Gruppe A	n	Gruppe B	n	Gruppe C
Triglyceride mg / 1oo ml	12	61o ± 185	6	168 ± 56	6	123 ± 24
Cholesterin mg / 1oo ml	12	314,4 ± 31	6	211 ± 29	6	223 ± 26

Tab. 3: Laborchemische Analyse der spezifischen Leberwerte bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie (Gruppe A), Patienten mit äthanolinduziertem Leberparenchymschaden mit normalen Blutfettwerten (Gruppe B) und der gesunden Vergleichsgruppe (Gruppe C).

	n	Gruppe A	n	Gruppe B	n	Gruppe C
Bilirubin mg /1oo ml	12	o,7 ± o,5	5	o,7 ± o,2	6	o,5 ± o,1
GOT E /ml	12	26,3 ± 13,3	6	18,1 ± 8,5	6	12,2 ± 2,4
GPT E /ml	12	31,2 ± 16,9	6	25,5 ± 17,4	6	12,2 ± 4,2
-GT E /ml	12	2o6 ± 32,5	6	1o85 ± 61,5	6	14,5 ± 2,4
Alk. Phosph. E /ml	12	39 ± 8,o	6	38,3 ± 2,3	6	43,2 ± 2,o
Alpha-Tocopherol i. Plasma mg /1oo ml	12	1,6 ± o,8	6	1,8 ± o,7	6	2,2 ± o,2

b) Methode

Jedem Patienten wurde nach Erhebung der Anamnese und der körperlichen Untersuchung unter besonderer Beachtung leberspezifischer Befunde Blut zur laborchemischen Analyse entnommen.
Blutbild und Hämatokrit wurden nach Standardmethoden bestimmt; ebenso die Serumwerte für Cholesterin, Triglyceride, Bilirubin, GOT, GPT, Gamma-GT, alkal. Phosphatase.

H_2O_2-Hämolyse-Test

Der H_2O_2-Hämolyse-Test wurde mit Erythrocytensuspensionen von 12 Patienten der Gruppe A (alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie), 6 Patienten der Gruppe B (äthanolinduzierter Leberparenchymschaden bei normalen Blutfettwerten) im Vergleich zu 6 gesunden Probanden der Kontrollgruppe C durchgeführt.

Die methodische Durchführung zur Bestimmung der Hämolyseempfindlichkeit der roten Blutzellen nach H_2O_2-Exposition erfolgte nach MENGEL et al. 1967 (5).
Diese Methode wurde allerdings geringfügig modifiziert, indem Vitamin E angereicherte Erythrocytensuspensionen gegenüber nicht mit Vitamin E angereicherten Erythrocytensuspensionen des gleichen Patienten der H_2O_2-Oxydation ausgesetzt wurden. Für jede steigende H_2O_2-Konzentration von 2, 3, 4, 5, 6% erhielten wir für jeden Patienten zwei Werte, zum Vergleich des oxydativen Hämolyseverhaltens der Erythrocyten mit - und ohne Vitamin E-Gabe.

Durchführung des H_2O_2-Hämolyse-Tests:

Jedem Patienten wurde zunächst 2o ml ACD+-Blut entnommen. Hb, Hkt, Erythrocyten-, Leukocyten- und Thrombocytenwerte bestimmten wir nach den üblichen Standardmethoden.

+ Anti Coagulant Citrate Dextrose Solution

Nach der von MENGEL et al. 1967 (5) beschriebenen Methode wurde das Glasmaterial in einer Lösung aus konzentrierter Ameisensäure und H_2O_2 vorbehandelt. Die H_2O_2-Lösungen der Konzentration 2, 3, 4, 5 und 6% wurden für jeden Versuch in einer Pufferlösung aus o,2 M KH_2PO_4 und O,2 M NaOH bei pH 7,4 neu angesetzt und lichtgeschützt bei 4°C aufbewahrt.
Zur Verminderung der Anzahl der weißen Blutzellen wurde das ACD-Blut mit o,9%iger physiologischer Kochsalzlösung über einen Baumwollfaden gefiltert. Anschließend zentrifugierten wir 3 x 15 Minuten bei 2ooo Umdrehungen /Minute.

Aus dem Zentrifugat stellten wir eine Erythrocytensuspension der Konzentration 2,5% her in einer Lösung gleichen Volumens Puffer und physiologischer Kochsalzlösung. Einem Teil dieser Suspension wurde eine Vitamin E-Lösung zugeführt bis zu einer Endkonzentration von 2%.
Die Suspension inkubierten wir eine Stunde in einem Wasserbad bei 37°C und zentrifugierten anschließend 3 x 15 Minuten bei 3ooo Umdrehungen /Minute.

Mit physiologischer Kochsalzlösung stellten wir aus dem Zentrifugat eine Erythrocytensuspension der Konzentration 5% her, jeweils für die mit Vitamin E angereicherten und für die nicht angereicherten Erythrocyten.

Hb, Erythrocyten-, Leukocytenwerte bestimmten wir in der Suspension um einen Meßfehler bei der Peroxydhämolyse durch unterschiedliche Erythrocytenkonzentrationen in den Ansätzen korrigieren zu können.

Anschließend wurden Teströhrchen in 4 verschiedenen Proben angesetzt:

Probe I: Peroxydhämolyse-Test bei Vitamin E angereicherten Erythrocyten.

o,25 ml Ery-Suspension + Vitamin E
+ o,25 ml H_2O_2 (2, 3, 4, 5, 6%)
+ o,5 ml Puffer

Probe II: Peroxydhämolyse-Test bei nicht mit Vitamin E angereicherten Erythrocyten.

o,25 ml Ery-Suspension ohne Vitamin E
+ o,25 ml H_2O_2 (2, 3, 4, 5, 6%)
+ o,5 ml Puffer

Probe III: 1oo%-Bezugswert.

o,25 ml Ery-Suspension ohne Vitamin E
+ o,25 ml H_2O_2 (2, 3, 4, 5, 6%)
+ o,5 ml Puffer

Probe IV: Leerwert.

o,25 ml Ery-Suspension ohne Vitamin E
+ o,75 ml Puffer

Der H_2O_2-Hämolysetest wurde für die Proben I und II im doppelten Ansatz durchgeführt und die Mittelwerte als Ergebnis festgestellt.

Die Proben I bis III wurden 15 Minuten im Wasserbad bei 37°C inkubiert und danach 165 Minuten bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Zu Probe I und II gaben wir je 9 Volumen physiologische Kochsalzlösung, zu Probe III wurden 9 Volumen Aqua bidest und zu Probe IV 9 Volumen Pufferlösung zugegeben und anschließend 3 x 15 Minuten bei 3ooo Umdrehungen /Minute zentrifugiert.

Die Extinktion des Überstandes wurde bei 54o nm nach Konversion des Hämoglobin zu Cyan-Hämoglobin im

Spectralfotometer gemessen.

Nach der Gleichung:

$$\text{Lysis } (\%) = \frac{\Delta E \text{ I, II} \times 100}{\Delta E \text{ III}}$$

erhielten wir die Peroxydhämolyse-Werte der mit Vitamin E angereicherten Erythrocyten (Probe I) und der nicht mit Vitamin E angereicherten Erythrocyten (Probe II) in Prozent der Bezugsprobe III.

c) Ergebnisse

Die Hämolysewerte nach H_2O_2-Belastung in steigenden Konzentrationen bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie (Gruppe A n = 12) und denen mit alkoholtoxischem Leberschaden ohne erhöhte Blutfettwerte (Gruppe B n = 6) ergaben keine signifikanten Unterschiede.

Im Vergleich zur Kontrollgruppe der gesunden Probanden (Gruppe C n = 6) konnten ebenfalls keine signifikanten Differenzen in der Hämolyseempfindlichkeit der Erythrocyten auf H_2O_2 festgestellt werden.

Auch durch Vitamin E-Zugabe konnte kein vermehrter Antioxydations- und damit Hämolyseschutz der Erythrocytenmembran in dieser Untersuchung erzielt werden.

Die Proben I und II zeigten keine signifikanten Unterschiede im Hämolyseverhalten der Erythrocyten auf H_2O_2-Oxydation. Die Versuchsergebnisse mit und ohne Vitamin E-Zugabe lagen also sowohl für die Patienten der Gruppe A (alkoholtoxische Fettleber und Hyperlipoproteinämie), als auch für diejenigen der Gruppe B (äthanolinduzierter Leberparenchymschaden ohne erhöhte Blutfettwerte) im Normalbereich mit den Ergebnissen der gesunden Kontrollgruppe C.

Bei allen Patienten der beiden untersuchten Gruppen A und B konnte eine gesteigerte Peroxydhämolyse der roten Blutzellen aufgrund der in vitro-Studien ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 4, 5, 6 und den Graphiken 1 - 5 zusammengefaßt.

Tab. 4: Ergebnisse des H_2O_2-Hämolyse-Tests mit und ohne Vit. E-Zugabe bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie (Gruppe A, n = 12). Mittelwerte und Standardabweichung.

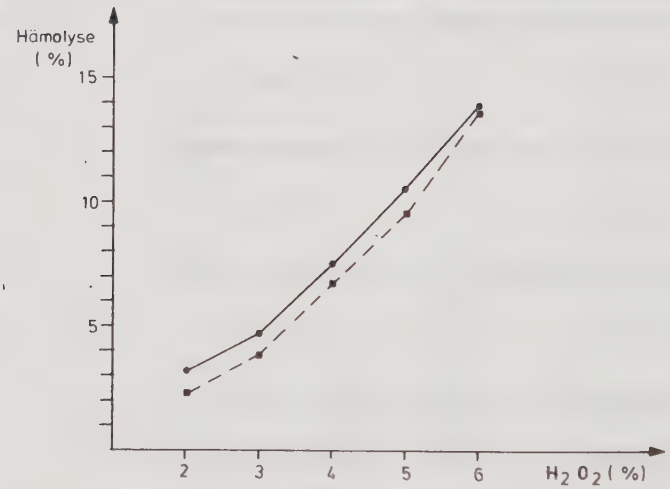
H_2O_2-Konzentration	ohne Vit. E	mit Vit. E
2%	3,o ± 1,2	2,5 ± 1,o
3%	4,5 ± 1,6	3,6 ± 1,o
4%	5,5 ± 2,4	5,8 ± 2,5
5%	9,2 ± 3,2	9,4 ± 3,7
6%	12,4 ± 3,6	12,5 ± 2,o

Tab. 5: Ergebnisse des H_2O_2-Hämolyse-Tests mit und ohne Vit.E-Zugabe bei Patienten mit alkoholinduziertem Leberparenchymschaden mit normalen Blutfettwerten
(Gruppe B, n=6)
Mittelwerte und Standardabweichung

H_2O_2-Konzentration	ohne Vit. E	mit Vit. E
2 %	3,2 ± 1,5	2,3 ± 1,3
3 %	4,7 ± 1,4	3,8 ± 1,8
4 %	7,5 ± 1,2	6,7 ± 1,6
5 %	10,5 ± 1,5	9,5 ± 1,4
6 %	13,9 ± 1,9	13,6 ± 2,8

Tab. 6: Ergebnisse des H_2O_2-Hämolyse-Tests mit und ohne Vit. E-Zugabe bei gesunden Probanden der Kontrollgruppe C, n=6

H_2O_2-Konzentration	% Hämolyse
2 %	3,6
3 %	5,2
4 %	7,6
5 %	6,9
6 %	13,2



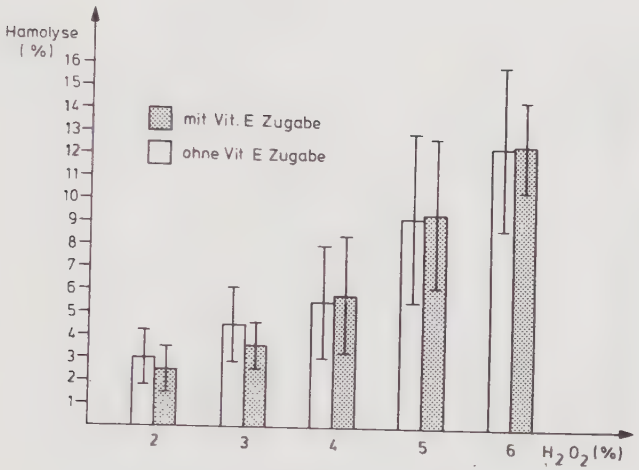
Graphische Darstellung des Hämolyseverhaltens der Erythrocyten bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie im H_2O_2-Hämolyse-Test.

Gruppe A, n = 12

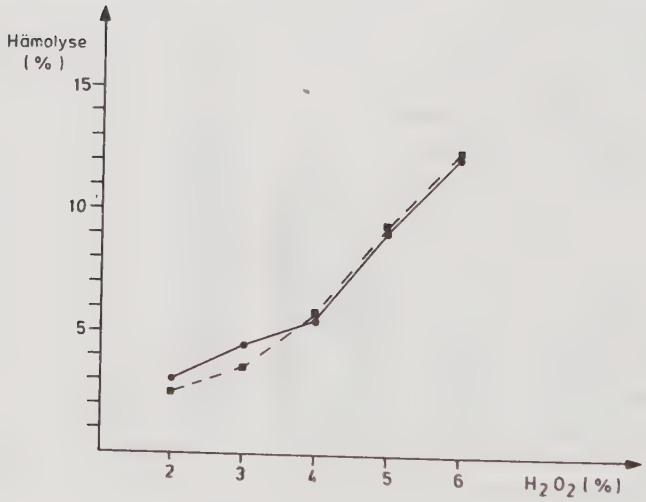
Mittelwerte

• ohne Vitamin E-Zugabe

■ mit Vitamin E-Zugabe

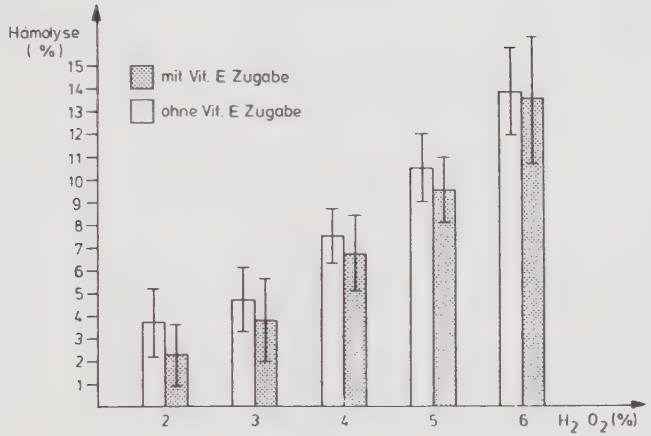


Graphische Darstellung des Hämolyseverhaltens der Erythrocyten bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie im H_2O_2-Hämolyse-Test mit und ohne Vitamin E-Zugabe. Gruppe A, n = 12.
Mittelwerte und Standardabweichung.

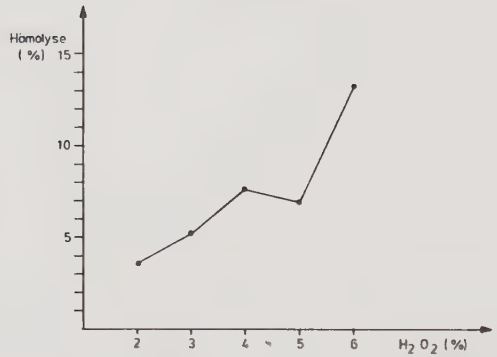


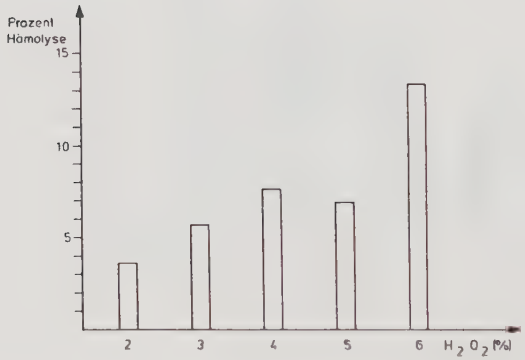
Graphische Darstellung des Hämolyseverhaltens der Erythrocyten bei Patienten mit äthanolinduziertem Leberparenchymschaden und normalen Blutfettwerten im H_2O_2-Hämolyse-Test. Gruppe B, n = 6.
Mittelwerte.

- ohne Vitamin E-Zugabe
- mit Vitamin E-Zugabe



Graphische Darstellung des Hämolyseverhaltens der Erythrocyten bei Patienten mit äthanolinduziertem Leberparenchymschaden und normalen Blutfettwerten im H_2O_2-Hämolyse-Test. Gruppe B, n = 6.
Mittelwerte und Standardabweichung.





Graphische Darstellung des Hämolyseverhaltens der Erythrocyten bei gesunden Probanden der Kontrollgruppe C, n = 6.
Mittelwerte.

d) Diskussion

Das Syndrom alkoholtoxischer Leberschaden, Hyperlipoproteinämie, Ikterus und hämolytische Anämie wurde zum ersten Mal 1958 von ZIEVE beschrieben (9). Trotz zahlreicher Untersuchungen, die zur Aufklärung des pathogenetischen Mechanismus der äthanolinduzierten Erythrocytenzerstörung unternommen wurden, konnte bisher für dieses Symptom keine endgültige Erklärung gefunden werden.

Besondere Aufmerksamkeit wurde bereits anderen Autoren zufolge auf die Wechselbeziehung zwischen Hyperlipoproteinämie und hämolytischer Anämie bei chronischen Alkoholikern mit alkoholtoxischem Leberschaden gelegt (12, 3). Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß Fettinfusionen bzw. cholesterinreiche Diät hämolyseauslösend wirken können (3, 13).

Die Erhöhung der Serumcholesterin- und Triglyceridspiegel allein bewirkt jedoch noch keine erhöhte Hämolyseempfindlichkeit der roten Blutzellen, wie durch die in vitro-Untersuchung der vorliegenden Arbeit bei Alkoholikern mit Hyperlipoproteinämie gezeigt werden konnte. Starker, chronischer Alkoholkonsum mit alkoholtoxischem Leberschaden und Hyperlipoproteinämie ist nicht notwendigerweise mit einer Hämolyse verbunden, wie Gruppe A dieser Untersuchung zeigt. Das oxydative Hämolyseverhalten der Erythrocyten dieser Gruppe im H_2O_2-Hämolysetest ergab keine signifikanten Unterschiede zu dem der Gruppe B oder der Kontrollgruppe C.

Die Diskrepanz zwischen der Häufigkeit der äthanolinduzierten Hyperlipoproteinämie und dem seltenen Auftreten eines Zieve-Syndroms bei chronischen Alkoholikern läßt an ein ungünstiges Zusammentreffen verschiedener extra- und intrazellulärer Faktoren denken, die zum gemeinsamen Symptom hämolytische Anämie führen.

BALCERZAK und Mitarbeiter konnten einen gesteigerten Abbau autologer Erythrocyten bei Patienten mit Zieve-Syndrom nachweisen. Bei der gleichen Patientengruppe fanden sie eine gesteigerte Hämolyse der transfundierten Erythrocyten gesunder Spender und vermuteten einen extracorpuskulären Hämolysefaktor als Ursache der hämolytischen Anämie bei Patienten mit Zieve-Syndrom (8). Allerdings konnte BALCERZAK keine experimentelle Hämolyse erzeugen, als er gesunde Erythrocyten mit dem Serum von Zieve-Syndrom-Patienten inkubierte.

Außer dem Hypersplenismus und der Ketoazidose wurde verschiedentlich auch dem Lysolecithin die Fähigkeit zugeschrieben, als Hämolysefaktor bei Alkoholikern mit Zieve-Syndrom aufzutreten (1o). SCHNEIDER et al. (11) konnten jedoch keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen an Lysolecithin bei Patienten mit akutem Zieve-Syndrom mit Hämolyse und solchen in Remission, ohne Hämolyse, finden.

Verschiedene Autoren beschäftigten sich bereits mit der Suche nach einem intrazellulären Hämolysefaktor, der entweder im Erythrocytenstoffwechsel oder auf der Membran der roten Blutzellen zu lokalisieren wäre.

Quantitative Stoffwechseluntersuchungen der Erythrocyten konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede bei Patienten mit Zieve-Syndrom und Hämolyse und denen mit äthanolinduzierter Hyperlipoproteinämie bei alkoholtoxischem Leberschaden ohne Hämolyse aufzeigen (14, 15).

Qualitative Analysen stellten dagegen eine Pyruvatkinase-Instabilität bei Alkoholikern mit Hyperlipoproteinämie und akuter Hämolyse (Zieve-Syndrom) fest.

Dieser qualitative Enzymdefekt konnte vor allem dadurch ermittelt werden, daß durch Dichtezentrifugation die alten Erythrocyten von den jungen Zellen getrennt wurden (6, 16).

Das Zusammentreffen zwischen Hyperlipoproteinämie und Hämolyse ließ auch an eine Störung der Erythrocytenmembranlipide denken, da eine Erhöhung der Serumfettspiegel auch zur Lipidvermehrung in der Erythrocytenmembran führt (17, 18, 1o).

Erhöhte Cholesterinfraktionen in den Ery-Membranen konnten zwar objektiviert werden (6), erklären jedoch nach Ansicht vieler Autoren noch nicht den Hämolysemechanismus. SCHUBOTZ et al. 1976 führte zur Klärung der Fettsäure-Zusammensetzung der Erythrocytenmembran gaschromatographische Untersuchungen der Phosphatidfettsäuren bei Patienten mit äthanolinduzierter Hyperlipoproteinämie (mit und ohne Hämolyse) durch (19). Dabei fand sich eine starke Vermehrung der einfach ungesättigten Fettsäuren bei gleichzeitiger Verminderung der membrangebundenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) bei Patienten mit Zieve-Syndrom.

Der Anteil dieser mehrfach ungesättigten Fettsäuren ist für die Erhaltung der physiologischen Membranstruktur der Erythrocyten von besonderer Bedeutung.

Die Erniedrigung der membrangebundenen PUFA-Konzentration korrelierte direkt mit erniedrigten Serum- und Membran-Tocopherolspiegeln bei Patienten mit Zieve-Syndrom (19). Erythrocyten mit Vitamin E-Mangel sind in vivo und in vitro hämolyseempfindlicher, wenn sie oxydierenden Substanzen wie z.B. H_2O_2 oder Äthanol ausgesetzt werden.

Das Tocopherol hat eine antioxydative Wirkung auf die Membranlipide der Erythrocyten und damit eine Schutzfunktion insbesondere für die membrangebundenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren (PUFA) (2o). Erniedrigte Vitamin E/PUFA-Quotienten in den roten Blutzellen, wie GOEBEL sie bei Zieve-Syndrom-Patienten nachweisen konnte (21, 6), stellen eine Verminderung des Oxydationsschutzes der Erythrocytenmembran dar und gelten als "Membranleck" (21).

In der vorliegenden Untersuchung konnte bei unseren Patienten mit alkoholtoxischem Leberschaden und Hyperlipoproteinämie keine erniedrigte Vitamin E-Serumkonzentration festgestellt werden. Ebenso konnte im H_2O_2-Hämolysetest kein signifikanter Unterschied im Hämolyseverhalten der Erythrocyten vor und nach Vitamin E-Gabe gefunden werden, wenn die einzelnen Kontrollgruppen verglichen werden.

Bei Patienten mit alkoholinduzierter Hyperlipoproteinämie und Hämolyse, die das Vollbild eines Zieve-Syndrom zeigten, spielt dagegen der Antioxydationsschutz des Vitamin E eine wichtige Rolle als Hämolysefaktor.

Diese Eigenschaft, Tocopherol wirkt als Antioxydationsschutz, sichert bei normalem Serumspiegel die Integrität der Erythrocytenmembran und schützt somit intrazellulär die Enzymsysteme mit ihren SH-Gruppen vor der Zerstörung, wodurch die Hämolyse der roten Blutzellen verhindert wird.

Auch die veränderte Lipidzusammensetzung der Membran der Erythrocyten bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie bewirkt kein sogenanntes "Membranleck". Dies ließ sich anhand der normalen Hämolyseempfindlichkeit der Erythrocyten im H_2O_2-Test beweisen.

Erniedrigte Vitamin E-Spiegel und verminderte PUFA-Werte als Hämolysefaktoren konnten bei unseren Patienten auch nicht nachgewiesen werden.

Somit könnte ein Zusammenwirken zwischen veränderter Membranlipidkonzentration und vermindertem PUFA/Vitamin E-Serum- und Membranwerten ein solches "Membranleck" auslösen, wie es bei chronischen Alkoholikern mit Zieve-Syndrom beobachtet wurde (6).

Insgesamt ist es demzufolge denkbar, daß erst ein Zusammentreffen zwischen intra- und extrazellulären Faktoren eine Kettenreaktion auslöst, die zur Hämolyse der roten Blutzellen bei alkoholtoxischer Hyperlipoproteinämie führt: Alkoholinduzierter Vitamin E-Mangel, verbunden mit einer veränderten Membranlipidzusammensetzung bei Hyperlipoproteinämie, führen über einen verminderten Antioxydationsschutz zur qualitativen Enzymsystemveränderung in der Erythrocytenmembran und damit zu einem "Membranleck", die schließlich die hämolytische Anämie bewirken.

3. Zusammenfassung und Schluß

Äthanolinduzierter Leberschaden, Hyperlipoproteinämie, Ikterus und hämolytische Anämie wurden als Syndrom zum ersten Mal im Jahre 1958 durch ZIEVE beschrieben. Seither haben sich viele Untersucher der Aufklärung des Pathomechanismus des vorzeitigen Abbaus der roten Blutzellen gewidmet.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war, das Hämolyseverhalten der Erythrocyten bei Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie zu untersuchen und dabei die Rolle des Vitamin E als oxydationsschützende Substanz der Erythrocytenmembran zu klären.

Zu diesem Problemkreis wurden 2 Patientengruppen untersucht: Gruppe A, 12 Patienten mit alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie; Gruppe B, 6 Patienten mit äthanolinduziertem Leberparenchymschaden ohne erhöhte Blutfettwerte; 6 gesunde Probanden dienten als Kontrollgruppe C. Alle Patienten zeigten weder klinisch noch laborchemisch Hämolysezeichen.

In der methodischen Durchführung stützten wir uns auf die experimentelle Grundlage von MENGEL und Mitarbeitern (5). Nach Erhebung der Anamnese und der klinischen Untersuchung wurden in laborchemischen Analysen Serumfettwerte, Blutbild und leberspezifische Daten festgestellt.

Der H_2O_2-Hämolyste-Test wurde dann mit und ohne Vitamin E angereicherten Erythrocytensuspensionen durchgeführt. Es zeigten sich dabei keine signifikanten Unterschiede im Hämolyseverhalten der Erythrocyten mit und ohne Vitamin E-Zugabe bei allen drei untersuchten Gruppen.

Bei einer anderen Alkoholikergruppe mit Zieve-Syndrom dagegen beobachteten andere Autoren eine gesteigerte Hämolyse der Erythrocyten unter H_2O_2-Belastung (6).

Hyperlipoproteinämie und dadurch veränderte Membranlipidzusammensetzung allein bewirken unseren Untersuchungsergebnissen zufolge noch keine Hämolyse bei chronischen Alkoholikern. Dies könnte das relativ seltene Auftreten des Zieve-Syndroms, im Gegensatz zur Häufigkeit der alkoholtoxischen Fettleber und Hyperlipoproteinämie ohne Hämolyse, erklären.

Die vorliegende Studie bestätigt die These, daß verschiedene intra- und extrazelluläre Faktoren nur gemeinsam am Pathomechanismus der Hämolyse beteiligt sind. Beziehen wir unsere Untersuchungen in das Denkmodell anderer Autoren ein, so ist bei alkoholinduzierter Hyperlipoproteinämie . Fettleberhepatitis mit Zieve-Syndrom ein Hämolyseablauf anzunehmen, der mit dem Favismus vergleichbar ist:
Hier greifen oxydierende Substanzen, wie Hepatitisviren und Alkohol, wie auch Medikamente, enzymhemmend in den Erythrocytenstoffwechsel ein und lösen eine Hämolyse aus, wenn ein angeborener oder erworbener Defekt (G-6-PD+Mangel) latent in der Zelle vorhanden ist.

+ Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Literaturverzeichnis

1. BAUER, M. "Psychiatrie, Psychosomatik - Psychotherapie" 2. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1976, S. 168

2. FEUERLEIN, W. "Alkoholismus - Mißbrauch und Abhängigkeit", G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1975

3. BLASS, I.P., DEAN, H.M. "The relation of hyperlipemia to hemolytic anemia in an alcoholic patient", Amer.J.Med. 4o.283, 1966

4. KNÜCHEL, F. "Die Cholesterinester-Zusammensetzung im Serum bei Alkoholikern und beim Zieve-Syndrom". Med.-Welt 19 (N.F.) 367 (1968)

5. MENGEL, C.E., KANN, H.E., MERIWETHER, W.D. "Studies of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Erythrocytes: Increased Lysis and Lipid Peroxide Formation by Investigation Vol. 46, No. 11. 1967

6. GOEBEL, K.M., GOEBEL, F.D., SCHUBOTZ, R., SCHNEIDER, J. "Red Cell Metabolic and Membrane Features in Haemolytic Anaemia of Alcoholic Liver Disease (Zieve's Syndrome)", British Journal of Haematology, 1977, 35, 573

7. HERBERT, V., TISMAN, G. "Hematologic effects of alcohol" Annals of the New York Academy of Sciences, 252, 3o7

8. BALCERZAK, S.P., WESTERMANN, M.P., HEINLE, E.W. "Mechanism of anemia in Zieve's Syndrom". American Journal of the Medical Sciences, 255, 277. (1968)

9. ZIEVE, L. "Jaundice, hyperlipemia and hemolytic anemia: A heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis. Annals of Internal Medicine, 48, 471. (1958)

1o. WESTERMANN, M.P., BALCERZAK, S.P., HEINLE, E.W. "Red cell lipids in Zieve's Syndrome: their relation to hemolysis and to red cell osmotic fragility". Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 72, 663 (1968)

11. SCHNEIDER, J., GOEBEL, K.M., KAFFARNIK, H. "Stoffwechsel und Membranlipide roter Blutzellen bei alkoholtoxischer Fettleber und Hyperlipoproteinämie", Verh. der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Bd. 82, 336-338, J.F. Bergmann Verlag, München, 1976

12. KLIBANSKY, Ch., VRIES, A. "Quantitative study of erythrocyte lysolecithin interaction", Biochimica et Biophysica Acta, 7o, 176 (1963)

13. PINTER, G.G., BAILEY, R.E. "Anemia of rabbits fed a cholesterolcontaining diet". American Journal of Physiology, 2oo, 292 (1961)

14. PITCHER, C.S., WILLIAMS, R. "Reduced red cell survival in jaundice ans its relation to abnormal glutathione metabolism". Clinical Science, 24, 239 (1963)

15. SMITH, J.R., KAY, N.E., GOTTLIEB, A.J., OSKI, F.A. "Abnormal erythrocyte metabolism in hepatic disease". Blood, 46, 955, (1975)

16. GOEBEL, K.M., SCHUBOTZ, R., SCHNEIDER, J. "Untersuchungen zur Pathogenese alkoholinduzierter Stoffwechsel- und Membrandefekte roter Blutzellen bei Lebererkrankungen" Verh. der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, Bd. 83, 1977, J.F. Bergmann Verlag, München

17. FEIGL, J. "Neue Untersuchungen zur Chemie des Blutes bei akuter Alkoholintoxikation und bei chronischem Alkoholismus mit besonderer Berücksichtigung der Fette und Lipoide. Chemische Untersuchungen zur Kenntnis der Entwicklung und des Aufbaus von Lipämien Biochem. Z., 92, 282 (1918)

18. MYERSON, R.M. "Acute effects of alcohol on the liver with special reference to the Zieve Syndrome". Amer. J. Gastroent. 49, 3o4 (1968)

19. SCHUBOTZ, R., GOEBEL, K.M., KAFFARNIK, H. "Veränderungen in den Membranlipiden der Erythrocyten bei äthanol-induzierter Hyperlipidämie (Zieve-Syndrom)", Kl. Wochenschr. 54, 827 - 833 (1976)

2o. COMBS, G.F., NOGUCHI, Ir. T., SCOTT, M.L. "Mechanism of action of selenium and vit.E in protection of biological membranes". Department of Poultry Science and Graduate School of Nutrition. Report of Research Vol 34. Nr. 11 (1975)

21. GOEBEL, K.M. "Alkoholbedingte hämatologische Störungen" Der Internist 19, 11o - 115, Springer Verlag 1978

22. HAGENFELDT, L., WAHREN, J. "Turnover of plasma free arachidonic and oleic acids in resting and exercising human subjects. Metabolism 25, 799 (1975)

23. MULDER, E., DeGIER, J., Van DEENEN, L.L.M. "Selective incorporation of fatty acids into phospholipids of mature red cells. Biochim. biophys. Acta (Amst.) 7o, 94 (1963)

24. OLIVEIRA, M.M., VAUGHAB, M. "Incorporation of fatty acids into phospholipids of erythrocyte membranes. J. Lipid

L E B E N S L A U F

Am 1o. November 195o wurde ich, Dieter Meyer, als Sohn des Geschäftsführers Erwin Meyer und seiner Ehefrau Käthe, geb. Dalheimer, in Saarbrücken geboren.
Nachdem ich dort die Volksschule und die Realschule besucht hatte, ging ich zum Wirtschaftswissenschaftlichen Gymnasium, wo ich im Jahre 1968 die Reifeprüfung bestand.
An der Universität Saarbrücken studierte ich zunächst Betriebswirtschaftslehre und danach im Wintersemester 1971 an der Universität Nancy/Frankreich Humanmedizin. Im Sommersemester 1972 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität in Marburg im Fach Humanmedizin. Im Frühjahr 1973 legte ich dort das Vorphysikum, im Sommer 1974 das Physikum ab.
Am 27. Oktober 1978 bestand ich, ebenfalls in Marburg, das Medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg: Amon, Bode, Braasch, Buchholz, Daume, Dietrich, Dombrowski, Egbring, Friedrich, Geißler, Gerdes, Glanz, Haberich, Hardewig, Hartmann, Heene Hildebrand, Hilgermann, Hort, Golenhofen, Ihm, Kaffarnik, Karlson, Kleinsasser, Koecke, Koransky, Lange, Lütcke, Martini, Oepen, Petry, Pohlen, Schmitz-Moormann, Siegert, Siegrist, Solcher, Thoenes, Walcher, Wendt, Wesemann, Willenbockel.